

© ГУРИН А.А., 2002

## ГОНАДОТРОПНАЯ И СОМАТОТРОПНАЯ ФУНКЦИЯ ГИПОФИЗА И АКТИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

ГУРИН А.А.

*Витебский государственный медицинский университет,**Кафедра терапии факультета постдипломного медицинского и фармацевтического образования*

**Резюме.** Целью работы явилось изучение гонадотропной и соматотропной функции гипофиза и активности перекисного окисления липидов у мужчин, больных инсулинзависимым сахарным диабетом, осложнившимся развитием диабетической нефропатии. Обследованы пациенты с IV-й и V-й стадиями нефропатии по Megenson. Установлено снижение содержания в крови фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов и тестостерона и повышение соматотропной функции гипофиза, а также значительная активация перекисного окисления липидов. Указанные изменения значительно более выражены у больных с V-й стадией нефропатии. Лечение больных с диабетической нефропатией хорионическим гонадотропином приводит к повышению содержания в крови тестостерона и снижению – соматотропина, а также к уменьшению активности перекисного окисления липидов и содержания в крови креатинина.

**Ключевые слова:** диабетическая нефропатия, гонадотропины, соматотропин, тестостерон.

**Abstract.** The purpose of the present work was to study gonadotropic and somatotropic pituitary function and lipid peroxidation activity in male patients with insulin-dependent diabetes mellitus complicated by diabetic nephropathy. The patients with the IV and the V stages of nephropathy were surveyed (according to Megenson classification). The decrease of the follicle-stimulating, luteinizing hormones and testosterone, the increase of somatotropic pituitary function as well as significant activation of lipid peroxidation were established. The specified changes were more considerably expressed in patients with the V stage of diabetic nephropathy. The treatment of the patients with diabetic nephropathy with chorionic gonadotropin results in blood testosterone level increase and growth hormone level decrease and also in reduction of lipid peroxidation activity and the blood creatinine level.

Диабетическая нефропатия является одним из наиболее тяжелых осложнений сахарного диабета и развивается у 40-50% больных сахарным диабетом I типа и у 5-10% больных сахарным диабетом II типа [4]. Диабетическая нефропатия является главной причиной летальных исходов при сахарном диабете.

Патогенез диабетической нефропатии сложен и окончательно не изучен. Первоначальным фактором является гипергликемия, оказывающая прямое повреждающее действие на сосуды клубочков почек (прямая глюкоотоксичность). Кроме того, хроническая гипергликемия приводит к неферментатив-

ному гликозилированию белков почечной ткани и активированию полиолового (сорбитолового) шунта метаболизма глюкозы с накоплением в капиллярах клубочков сорбитола, что способствует их повреждению. В дальнейшем включаются факторы прогрессирования диабетической нефропатии: внутриклубочковая гипертензия, обусловленная констрикцией выносящей клубочковой артериолы под влиянием гиперпродукции сосудосуживающих факторов – ангиотензина II, катехоламинов, тромбоксана, эндотелина-1 и релаксацией приносящей артериолы под влиянием вазодилататоров (простациклина, оксида азота). Постепенно формирующаяся системная артериальная гипертензия становится важнейшим фактором прогрессирования диабетической нефропатии. Большая

**Адрес для корреспонденции:** 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра терапии ФПМФО - Гури́н А.А.

роль в развитии нефропатии при сахарном диабете принадлежит повреждающему влиянию гиперлипидемии, постоянной протеинурии, гиперагрегации тромбоцитов, активации процессов перекисного окисления липидов, пониженному содержанию гепаран-сульфата в базальных мембранах сосудов почек, повышенной экспрессии цитокинов интерлейкинов 1,6,8,  $\gamma$ -интерферона, фактора некроза опухоли- $\beta$ . В настоящее время обсуждается значение иммунных нарушений в формировании и прогрессировании диабетической нефропатии [5]. Однако, по мнению И.И.Дедова и М.В.Шестаковой [3], роль иммунных механизмов в патогенезе диабетической нефропатии представляется маловероятной.

Наиболее распространенной классификацией диабетической нефропатии является классификация Mogensen [10], согласно которой различают 5 стадий поражения почек: гиперфункции, начальных структурных изменений, начинающейся диабетической нефропатии, выраженной нефропатии, хронической почечной недостаточности. Стадия гиперфункции почек характеризуется увеличением скорости клубочковой фильтрации, ростом почечного кровотока, гипертрофией паренхимы почек и нормоальбуминурией ( $<30$  мг в сутки). На стадии начальных структурных изменений паренхимы отмечается утолщение базальных мембран клубочковых капилляров, расширение мезангиума, высокая скорость клубочковой фильтрации и нормоальбуминурия. Для стадии начинающейся нефропатии характерны увеличенная или нормальная скорость клубочковой фильтрации, транзиторная артериальная гипертензия, микроальбуминурия (30-300 мг в сутки). На стадии клинически выраженной нефропатии скорость клубочковой фильтрации нормальная или даже умеренно снижена (не менее 50 мл/мин); регистрируется протеинурия более 500 мг в сутки (выявляется обычными лабораторными методами); отмечается стойкая артериальная гипертензия; содержание креатинина, мочевины в крови нормальное. Стадия хронической почечной недостаточности характеризуется снижением скорости клубочковой фильтрации ( $<50$

мл в минуту), стабильной артериальной гипертензией, выраженной протеинурией, гиперкреатининемией, симптомами уремической интоксикации.

Первые три стадии диабетической нефропатии обычными клиническими методами не выявляются. Для диагностики этих стадий необходимо использовать специальные методы исследования: определение микроальбуминурии, скорости клубочковой фильтрации методом Реберга-Тареева, почечного кровотока и плазмотока радиоизотопным методом.

Целью данной работы явилось изучение состояния гонадотропной и соматотропной функции гипофиза у больных диабетической нефропатией и возможности коррекции выявленных нарушений. Эта проблема не получила достаточного освещения в современной литературе.

### Материалы и методы

Нами обследованы 30 мужчин, больных инсулинзависимым сахарным диабетом в возрасте от 20 до 50 лет; длительность заболевания – от 10 до 20 лет. Больные распределены на две группы в зависимости от выраженности нефропатии. Первую группу составили 10 больных с клинически выраженной стадией нефропатии без лабораторных и клинических признаков хронической почечной недостаточности, вторую группу – 20 больных диабетической нефропатией с клиническими и лабораторными проявлениями хронической почечной недостаточности. Больные находились в стадии компенсации сахарного диабета.

У всех больных производилось определение содержания в крови натошак радиоиммунологическими методами соматотропного (соматотропина) фолликулостимулирующего (фоллитропина), лютеинизирующего (лютропина) гормонов и тестостерона. Кроме того, изучалась активность перекисного окисления липидов путем определения содержания в эритроцитах малонового диальдегида по методу В.И.Беникович, Л.И.Идельсон [2]. Статистическую обработку результатов производили методом вариацион-

ной статистики, достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Значение  $p < 0,05$  рассматривалось как достоверный критерий различий.

### Результаты и обсуждение

Полученные данные представлены в таблице 1.

инсулина. В одной из подгрупп проведено лечение хорионическим гонадотропином, который вводился внутримышечно по 2000 ЕД 3 раза в неделю в течение 4 недель. Результаты сопоставлены с подгруппой, в которой лечение хорионическим гонадотропином не проводилось. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 1

**Содержание в крови гонадотропных и соматотропного гормонов тестостерона и малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах больных диабетической нефропатией ( $\bar{X} \pm Sx$ )**

Показатель	Контрольная группа	Диабетическая нефропатия, I-ая группа	Диабетическая нефропатия, II-ая группа
Фоллитропин, МЕ/л	2,01 $\pm$ 0,02	1,90 $\pm$ 0,06	0,94 $\pm$ 0,04 <sup>1,2</sup>
Лютропин МЕ/л	3,4 $\pm$ 0,04	3,25 $\pm$ 0,08	0,83 $\pm$ 0,01 <sup>1,2</sup>
Тестостерон, нмоль/л	22,3 $\pm$ 1,05	11,1 $\pm$ 0,14 <sup>1</sup>	7,25 $\pm$ 0,18 <sup>1,2</sup>
Соматотропин, мкг/л	2,37 $\pm$ 0,03	5,10 $\pm$ 0,05 <sup>1</sup>	6,40 $\pm$ 0,04 <sup>1,2</sup>
Малоновый диальдегид эритроцитов, мкмоль/мл	40,6 $\pm$ 3,6	54,35 $\pm$ 4,14 <sup>1</sup>	74,52 $\pm$ 3,45 <sup>1,2</sup>

Примечание: 1 – различия достоверны по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), 2 - различия достоверны между I -ой и II-ой группами ( $p < 0,05$ ).

Как видно из таблицы 1, у больных диабетической нефропатией отмечается нарушение гонадотропной и соматотропной функции гипофиза. Это проявляется уменьшением содержания в крови лютропина и фоллитропина во II-ой группе больных и повышением уровня соматотропина. Отмечено также повышение активности перекисного окисления липидов в обеих группах больных диабетической нефропатией и снижение содержания в крови тестостерона. Указанные изменения значительно более выражены во II-ой группе больных диабетической нефропатией.

Больные диабетической нефропатией II-й группы были подразделены по принципу рандомизации на две группы по 8 человек, сопоставимые по выраженности хронической почечной недостаточности, суточной дозе

Как видно из таблицы 2, лечение больных диабетической нефропатией с хронической почечной недостаточностью хорионическим гонадотропином привело к повышению содержания в крови тестостерона и уменьшению – соматотропина и креатинина, а также к значительному снижению активности перекисного окисления липидов.

Полученные результаты свидетельствуют о значительном нарушении системы гипофиз-гонады у мужчин с диабетической нефропатией в стадии хронической почечной недостаточности. Одновременное снижение содержания в крови тестостерона и гонадотропных гормонов указывает как на снижение гонадотропной функции гипофиза, так и на поражение тестикул. Возможно, это объясняется столь характерной для сахарного диабета генерализованной микроангиопати-

Таблица 2

**Содержание в крови тестостерона, креатинина и активность перекисного окисления липидов у больных диабетической нефропатией после лечения хорионическим гонадотропином ( $X \pm Sx$ )**

Показатели	Контрольная группа	Диабетическая нефропатия – II гр., не лечившаяся хорионическим гонадотропином	Диабетическая нефропатия II группа	
			До лечения хорионическим гонадотропином	После лечения хорионическим гонадотропином
Тестостерон нмоль/л	22,3 $\pm$ 1,05	7,45 $\pm$ 0,40 <sup>3</sup>	7,8 $\pm$ 0,38 <sup>3</sup>	15,22 $\pm$ 1,32 <sup>1,2,3</sup>
Соматотропный гормон, мкг/л	2,37 $\pm$ 0,03	6,8 + 0,16 <sup>3</sup>	5,92 $\pm$ 0,18 <sup>3</sup>	3,43 $\pm$ 0,21 <sup>1,2,3</sup>
Малоновый диальдегид эритроцитов, пкмоль мл эритроцитов	40,6 $\pm$ 3,6	72,8 $\pm$ 4,8 <sup>3</sup>	80,3 $\pm$ 5,1 <sup>3</sup>	54 $\pm$ 2,50 <sup>1,2,3</sup>
Креатинин сыворотки крови, ммоль/л	74 $\pm$ 2,15	220 $\pm$ 11,5 <sup>3</sup>	198 $\pm$ 13,2 <sup>3</sup>	150 $\pm$ 14,2 <sup>1,2,3</sup>

Примечания: 1 – различия достоверны к показателям до лечения хорионическим гонадотропином; 2 – различия достоверны по отношению к группе, не получавшей лечение хорионическим гонадотропином; 3 – различия достоверны по отношению к контрольной группе.

ей. Заслуживает внимания повышенный уровень в крови соматотропина. В литературе имеются отдельные сообщения о гиперсоматотропинемии при диабетической нефропатии. Среди причин развития стойкой гиперfiltrации почек называется соматотропин [12]. Гормон роста наряду с инсулиноподобным фактором роста, эпидермальными и тромбоцитарными факторами роста может играть значительную роль в гипертрофии почек при сахарном диабете [11]. Блокада гиперпродукции соматотропина соматостатином предотвращает развитие гипертрофии почек и гиперfiltrации [8]. Наши данные позволяют утверждать, что высокий уровень соматотропина в крови сохраняется и в клинически выраженных стадиях нефропатии. Возможно, повышенная секреция соматотропина, обладающего выраженным анаболическим действием, в определенной мере нивелирует дефицит анаболического влияния инсулина.

В настоящее время большая роль в патогенезе сахарного диабета и его осложнений, в частности, диабетической нефропа-

тии отводится окислительному стрессу – активации свободнорадикального окисления липидов [9, 1]. Избыточное образование свободных радикалов провоцируется гипергликемией [3], определенную роль играет также гиперсекреция соматотропина, обладающего липолитическим действием [6].

Лечение больных диабетической нефропатией с хронической почечной недостаточностью хорионическим гонадотропином приводит к увеличению секреции тестостерона, снижению активности перекисного окисления липидов и уменьшению уровня креатинина в крови. Положительный эффект хорионического гонадотропина можно объяснить тем, что усиление под его влиянием синтеза тестостерона (гормона с выраженным анаболическим эффектом) уменьшает секрецию соматотропина, что в свою очередь снижает активность липолиза и перекисного окисления липидов. В конечном итоге улучшается функциональная способность почек, что проявляется снижением в крови уровня креатинина.

## Выводы

1. У мужчин, больных инсулинзависимым сахарным диабетом, с развитием клинически выраженной нефропатии, содержание в крови гонадотропных гормонов и тестостерона снижено; соматотропная функция гипофиза и активность перекисного окисления липидов повышены. Указанные изменения значительно более выражены у больных диабетической нефропатией на стадии хронической почечной недостаточности.

2. Лечение мужчин с диабетической нефропатией хорионическим гонадотропином приводит к повышению содержания в крови тестостерона, снижению активности перекисного окисления липидов и уровня креатинина в крови.

## Литература

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета. // Пробл.эндокринал. – 2000. – № 6. – С.29-34.
2. Беникович В.И., Идельсон Л.И. Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиафава-Микели // Вопр.мед. хим. – 1973. – № 6. – С.596-599.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. – М.: Универсум Паблишинг. – 2000 г. – 238 с.
4. Ефимов А.С., Скарбонская Н.А. Клиническая диабетология. – Киев, 1998.
5. Ефимов А.С., Таджиева Д.Ч., Пишель И.Н. Иммуные механизмы развития диабетической нефропатии // Пробл.эндокринол. – 2000. – № 5. – С.6-10.
6. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. – СПб: Питер, 1999. – 512 С.
7. Рябов С.И. Нефрология: Руководство для врачей. – СПб: Спец Лит, 2000. – 672 С.
8. Flyvbjerg A. Role of growth hormone, insulin-like growth factors (IG-FS) and IGF-binding proteins in the renal complications of diabetes // Kidney. Int. – 1997. – Vol. 52 (suppl. 60) – P. S12-S19.
9. Giugliano D, Ceriello A., Paolisso G. Oxidative stress and diabetic Vascular complications // Diabetes Care. – 1996. – Vol. 19. – P. 257-267.
10. Mogensen C.E., Christensen C., Vittinghus E. The Stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy // Diabetes. – 1983. – Vol. 32. – P. 64-78.
11. Rabkin R, Fervenza F.C. Renal Hypertrophy and Kidney Disease in Diabetes // Diab. Metab. Rew. – 1996. – Vol. 12. – P. 217-241.
12. Viberti G. – C. Diabetic nephropathy // In: International Textbook of diabetes mellitus. Toronto-Singapore. John Wiley and Sons. – 1992. – P. 1267-1328.

Поступила 22.01.2001г.

Принята в печать 01.03.2001г.

## Медицинская литература Витебского государственного медицинского университета

**Сборник вопросов и ответов по фармацевтическим дисциплинам. Учебное пособие.** / под ред. А.Н. Косинца, Н.С. Гуриной. - Витебск: изд-во ВГМУ, 2000. - 442 с.

**Сборник вопросов и ответов по медико-биологическим дисциплинам («Фармация»). Учебное пособие.** / под ред. А.Н. Косинца, Н.С. Гуриной. - Витебск: изд-во ВГМУ, 2000. - 850 с.

**Проблемы и перспективы высшего медицинского образования. Материалы межрегиональной учебно-методической конференции.** / под ред. А.Н. Косинца. - Витебск: изд-во ВГМУ, 2000. - 332 с.

**Теоретические и практические вопросы медицины и фармации. Материалы конференции студентов и молодых ученых.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2000. - 330 с.